Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. K e e s e r

Beitrag zur Pharmakologie des Apoatropins

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität, Hamburg

vorgelegt von

GERHARD HUMMEL
aus Berlin

Hamburg 1939

1. Berichterstatter: Dozent Dr. Oelkers

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Keeser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität, Hamburg

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16

Beitrag zur Pharmakologie des Apoatropins

Vor kurzem wurde von *Duensing* (1) mitgeteilt, daß bei der Behandlung der chronischen Encephalitis statt der bisher verwendeten Belladonna-Alkaloide Atropin, Hyoscyamin und Skopolamin, bzw. ihrer Gemische, mit recht gutem Erfolge Apoatropin zur Anwendung gebracht wurde.

Die Pflanzenbase Apoatropin (Atropamin) — C 17 $H_{21}O_2$ N — wurde von Hesse (2), der, wie es scheint, als erster Untersuchungen über die chemische Natur der in den Solanaceen vorkommenden Alkaloide anstellte, in geringer Menge neben Hyoszyamin und Atropin gefunden.

Wie *E. Schmidt* (3) berichtet, ist das Apoatropin in den Mutterlaugen von der Atropindarstellung enthalten. Er nimmt an, daß es ein sekundäres Produkt sein könnte. Apoatropin entsteht durch Wasserabspaltung beim Lösen von Atropin- oder Hyoscyaminsulfat in konzentrierter Schwefelsäure:

$$C_{17}H_{23}O_3\,N - H_2\,O = C_{17}H_{21}O_2\,N$$

Auch nach *Kreitmair* und *Wolfes* (4) ist der Gehalt der Belladonnawurzeln an Apoatropin im Verhältnis zu dem an Hyoscyamin nur gering. Die Frage, ob überhaupt Apoatropin ursprünglich in der Belladonnawurzel vorkommt, oder ob es erst bei der pharmazeutischen Verarbeitung der Droge entsteht, halten auch diese beiden Autoren für noch ungeklärt.

Apoatropin ist in Wasser nur wenig löslich, dagegen löst es sich leicht in den üblichen organischen Lösungsmitteln. Aus Äther kristallisiert es in Prismen. Der Schmelzpunkt der Base liegt bei 60 bis 62 Grad. Durch Kochen mit Barytwasser zerfällt Apoatropin in Tropin und Atropasäure.

A. Kuhn und *G. Schäfer* (5) befaßten sich kürzlich mit der Analyse des Alkaloidgemisches der Belladonnawurzel. Sie stellten zunächst fest, daß die Wurzeln der deutschen Belladonna Hyoscyamin, Atropin, Skopolamin und Nebenalkaloide enthalten. Der Gesamtalkaloidgehalt der von ihnen untersuchten Belladonnawurzeln schwankte zwischen 0,3 und 0,6%.

Das bekannteste dieser Alkaloide ist das Atropin. Die beiden Autoren stellten fest, daß es sowohl in den kultivierten als auch in den wildgesammelten Wurzeln der Belladonna natürlich vorkommt. Jedoch hat Atropin nur einen verhältnismäßig geringen Anteil am Gesamtalkaloidgehalt der Belladonnawurzel. Er liegt nach *Kuhn* und *Schäfer* zwischen 3,4 und 15,1% und ist jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen.

Bei der Erforschung der Belladonna fand man ursprünglich fast nur Atropin, doch ist dieser Befund auf eine ungeeignete Aufbereitungs-

methode (siehe unten) zurückzuführen. So wies noch *Hesse* (2) im Jahre 1891 darauf hin, daß die Belladonnawurzeln „auch" Hyoscyamin enthalten.

Das wahre Hauptalkaloid der Belladonna ist jedoch l — Hyoszyamin. Dieses hat nach den Untersuchungen von *Kuhn* und *Schäfer* einen Anteil von durchschnittlich mindestens 85% der in der Belladonna enthaltenen Alkaloide.

Der Grund dafür, daß ältere Autoren in der Hauptsache Atropin in den Belladonnazubereitungen fanden, ist nach *Kuhn* und *Schäfer* darin zu suchen, daß l — Hyoscyamin in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Alkali schnell racemisiert wird. Dieser Umstand war den älteren Untersuchern, die mit Alkohol extrahierten, nicht bekannt.

Nicht regelmäßig und in wesentlich geringerer Menge ist in der Belladonna Skopolamin vorhanden.

Klein und *Sonnleitner* (6) konnten allerdings in keinem Falle Skopolamin feststellen. *Kuhn* und *Schäfer* (5) gelang es bei ihren zahlreichen Analysen nur in zwei Fällen. Der Skopolamingehalt schwankte bei diesen beiden Pflanzen zwischen 1,3 und 2,6% des Gesamtalkaloidgehaltes.

Neben diesen drei Hauptalkaloiden kommen in der Belladonna noch Nebenalkaloide vor, das Belladonnin und das Apoatropin.

Das Belladonnin ist nur in sehr geringer Menge enthalten. Es konnte bisher noch nicht in kristallisiertem Zustande erhalten werden. Man kann es auch aus Atropin durch Wasserabspaltung, z. B. durch Erhitzen, synthetisch darstellen. *Schmidt* (3) bezeichnet es als amorphes Apoatropin.

Das zweite Nebenalkaloid, das Apoatropin (Atropamin), ist mit dem Belladonnin isomer und entsteht aus diesem durch Erhitzen, durch Behandeln mit Säuren oder Alkalien. Es ist optisch inaktiv, schmeckt sehr bitter und soll keine mydriatische Wirkung besitzen, sondern nur als heftiges Krampfgift wirken.

In den Folia Belladonnae wurden noch heterozyklische Basen der Pyrrol-Pyridingruppe, wie z. B. das Methylpyrrolidin, neben Pyridin gefunden (7). *Kuhn* und *Schäfer* gelang es, solche Verbindungen auch in den Wurzeln der Belladonna, allerdings nur bei Aufarbeitung von 5 bis 10 kg der Droge, festzustellen. Über das Entstehen dieser heterozyklischen Verbindungen kann man zweierlei Ansicht sein: Einerseits können sie durch Methylierung proteinogener Amine, andererseits durch weitgehenden Abbau der Belladonna-Alkaloide entstanden sein (5).

Wie aus den zitierten Arbeiten hervorgeht, läßt sich also bisher noch nicht mit Sicherheit entscheiden, ob Apoatropin ein in der Belladonnawurzel natürlich vorkommendes Alkaloid ist, oder ob es erst durch die zur Gewinnung der anderen Alkaloide Hyoscyamin, Atropin, Skopolamin erforderlichen chemischen Eingriffe aus Atropin bzw. Hyoscyamin entsteht.

Da indessen klinische Untersuchungen — wie bereits erwähnt — ergeben haben, daß in manchen Fällen von chronischer Encephalitis das Apoatropin den anderen Belladonna-Alkaloiden deutlich überlegen ist, so erscheint die Prüfung seiner pharmakologischen Eigenschaften wichtig.

Pharmakologische Angaben sind bisher über das Apoatropin nur sehr spärlich gemacht worden.

In dem Lehrbuch der Pharmakologie von *Meyer-Gottlieb* (8) wird angegeben, daß das Apoatropin weit schwächer mydriatisch wirkt als das Skopolamin. Es soll ferner zentral erregend wirken und sehr giftig sein. Mitunter finde es sich als Verunreinigung in Skopolaminpräparaten und beeinflusse hier die Wirkungen des Skopolamins in entgegengesetztem Sinne.

Kobert (9) betont ebenfalls die schwache mydriatische Wirkung des Apoatropins. Erst Einträufeln einer 3- bis 4%igen Lösung des Alkaloids verursachte in seinen Versuchen eine langsam eintretende deutliche Mydriasis.

Beim Frosch soll nach Gaben von 7 bis 15 mg pro Tier Narkose mit gleichzeitiger Reizung des Rückenmarkes und der Medulla erfolgen. Ferner beobachtete *Kobert*, daß das Alkaloid bei Katzen die Speichelsekretion steigert. Bei Hunden, die gegen Apoatropin besonders empfindlich zu sein scheinen, sah *Kobert* Atmungsbeschleunigung und Erbrechen.

Lewin und *Guillery* (10) erwähnen ebenfalls, daß sich das Apoatropin besonders dadurch vom Atropin unterscheidet, daß es die Speichelsekretion vermehrt statt vermindert. Diese Autoren stellten bei Einträufeln der Apoatropinlösung in das Auge eine Reizung der Bindehaut, aber keine mydriatische Wirkung fest.

Kreitmair und *Wolfes* (4) bezweifeln, ob alle bisher angestellten Versuche überhaupt mit der gleichen, chemisch eindeutig als Apoatropin definierten Substanz angestellt worden sind. Sie kommen zu dem Schluß, daß dem Apoatropin nur ein toxikologisches Interesse zukäme, wenn man sich auf die bisher in der Literatur gemachten Angaben verließe.

So berichtet *Sasa* (11), daß er aus seinen Versuchen schließen müsse, daß die Ursache der mitunter beobachteten starken Giftigkeit des Atropins vor allem in der Anwesenheit des Apoatropins zu suchen sei.

Dieser Anschauung wird von *Duensing* (1) auf Grund seiner am Patienten gewonnenen Erfahrungen widersprochen. Er behandelte eine ganze Reihe chronischer Encephalitiker mit Apoatropin und stellte dabei fest, daß Tagesgaben von 20 mg und mehr in der Regel keine Beschwerden verursachen. Selbst Mengen bis zu 60 mg pro die sollen in einigen Fällen ohne Störungen überstanden worden sein.

Die mitunter auftretenden Vergiftungserscheinungen bei relativ geringen Dosen von Skopolamin oder Atropin führt *Duensing* nach eingehenden Beobachtungen am Patienten auf Überempfindlichkeit zurück.

Den Hauptvorteil der Behandlung mit Apoatropin an Stelle der anderen Belladonna-Alkaloide sieht *Duensing* in der Tatsache, daß die Patienten so gut wie niemals über so unangenehme Begleiterscheinungen wie Sehstörungen oder das Gefühl der Trockenheit im Munde zu klagen haben.

Angeregt durch alle diese Arbeiten und durch die spärliche und sich teilweise widersprechende Literatur über pharmakologische Eigenschaften des Apoatropins wandten wir uns zunächst der Frage zu, ob das Alkaloid eine mydriatische Wirkung besitzt oder nicht.

Für unsere Untersuchungen benutzten wir Apoatropin. hydrochloric., das uns von der Fa. Merck freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde.

Die Entscheidung der obigen Frage erschien uns wichtig, da das Vorhandensein einer pupillenerweiternden Wirkung die biologische Auswertung apoatropinhaltiger Präparate nach der von *Pulewka* (12) für Atropin angegebenen Methode ermöglichen könnte.

Da das Auftröpfeln einer Apoatropinlösung auf das Auge den bisherigen Untersuchern keine sichere Erweiterung der Pupille zeigte, injizierten wir weißen Mäusen die Lösung subkutan. Hierbei zeigte es sich, daß Apoatropin in der Tat nur eine recht schwache Wirkung auf die Pupille ausübt. Erst die Injektion von 0,03 mg pro 14 bis 16 g Maus bewirkte eine wahrnehmbare Pupillenerweiterung. Injektionen von 0,04 mg pro Maus ergaben dann eine sehr deutliche Erweiterung der Pupillen auf etwa das Drei- bis Fünffache der Norm. Es schien daher denkbar, von der pupillenerweiternden Wirkung des Apoatropins für eine quantitative Bestimmung desselben Gebrauch zu machen.

Wir gingen hierbei von der zuerst von *Pulewka* (12) und dann von *Oelkers* und *Vincke* (13) modifiziert angegebenen biologischen Methode aus.

Bei dieser wird am Mäuseauge aus der Stärke der pupillenerweiternden Wirkung einer Atropinlösung auf deren Atropingehalt geschlossen.

Nach *Pulewka* wird an den einzelnen Mäusen vor jeder Bestimmung zunächst der Normalwert der Pupillenweite gemessen, der im allgemeinen zwischen 0,2 und 0,4 mm liegt.

Darauf wird von der zu untersuchenden Lösung eine gewisse Menge subkutan injiziert und bei jedem Tier der innerhalb etwa einer Stunde auftretende Maximalwert der Pupillenweite festgestellt. Der Quotient aus dem größten nach der Anwendung des Mittels beobachteten Wert und dem Normalwert der Pupillenweite wird dann als Maß der Wirkung angesehen.

Oelkers und *Vincke* (13) stellten fest, daß die Normalwerte der Pupillenweite häufig zu verschiedenen Zeiten zwischen 0,2 und 0,4 mm, also bis zu 100%, schwanken, daß aber die nach einer bestimmten Atropindosis sich einstellende Pupillenweite weit geringeren Schwankungen unterworfen ist. Diese Schwankungen zeigten zudem meist keine Beziehungen zu dem wechselnden Normalwert. *Oelkers* und *Vincke* berücksichtigen daher nur die maximale Pupillenerweiterung und errechneten aus den Einzelwerten für jede Mäusegruppe den Mittelwert der Wirkung der betreffenden Atropinlösung.

Wir benutzten drei Gruppen zu je zehn Mäusen von 14 bis 16 g Gewicht und injizierten jeder Maus der ersten Gruppe subkutan 0,04 mg Apoatropin. Die zweite Gruppe erhielt 0,05 mg, die dritte 0,06 mg. Die maximale Pupillenerweiterung betrug bei der ersten Gruppe 0,3 bis 1,1 mm (im Mittel 0,8 mm), bei der zweiten Gruppe 0,6 bis 1,4 mm (im Mittel 1 mm) und bei der dritten Gruppe 0,9 bis 1,8 mm (im Mittel 1,3 mm).

Indessen zeigte es sich, daß die Stärke der pupillenerweiternden Wirkung einer Apoatropindosis bei den einzelnen Tieren stark wechselt. Daher schwankten die Maximalwerte innerhalb der einzelnen Gruppen sehr stark, und ferner bewirkte häufig die gleiche Dosis bei den gleichen Tieren an verschiedenen Tagen recht verschiedene Werte für die Pupillenweite. Hinzu kommt noch, daß die zur Hervorbringung

einer deutlichen mydriatischen Wirkung erforderliche Apoatropindosis bereits nicht mehr weit von der krampfmachenden Dosis des Alkaloids entfernt ist.

Infolgedessen dürften die Mäuse bei dieser Bestimmungsmethode geschädigt werden und sich nicht oft hintereinander benutzen lassen.

In weiteren Versuchen prüften wir an Mäusen die Toxizität des Apoatropins und können bestätigen, daß es ein sehr heftig wirkendes Krampfgift ist.

Wir verwandten für unsere Untersuchungen aus äußeren Gründen fast nur Mäuse im Gewicht von 12 bis 15 g.

Bei subkutanen Gaben von 0,01 mg pro Maus an fiel die nach etwa zehn Minuten einsetzende Bewegungsarmut auf. Nach längerer Zeit verfallen die Tiere in einen Dämmer- oder Schlafzustand, aus dem sie nach etwa zwei bis drei Stunden erwachen. Diese Beobachtung veranlaßte uns, die von *Forst* (14) angegebene Methode für die Messung der sedativen Wirkung eines Mittels in Anwendung zu bringen.

Eine Maus wurde auf eine mit Ruß beschickte Papierplatte gesetzt, über sie eine Glasglocke, die mit Luftloch versehen ist, gestülpt. Die normale Maus läuft nun hin und her, das unter dem Ruß befindliche weiße Papier kommt zum Vorschein. Nach 30 Minuten bekam die Maus subkutan 0,03 mg Apoatropin. Zehn Miuten lang, bis zum Beginn der Wirkung des Apoatropins, wurde die Maus nun in einen anderen Behälter getan, um sodann auf die zweite Rußplatte gesetzt zu werden. Nach wiederum 30 Minuten wird sie auf die dritte, nach weiteren 30 Minuten auf die vierte Platte gebracht.

Die nach der Apoatropininjektion (z. B. 0,03 und 0,04 mg Apoatropinhydrochlorid pro 16 g Maus) einsetzende Bewegungsarmut kam bei dieser Versuchsanordnung deutlich zum Ausdruck.

Die Toxizitätsprüfungen ergaben, daß subkutane Gaben über 0,0065 mg pro g Maus bereits Krämpfe verursachen. Die tödlichen Dosen des Apoatropins beginnen bei 0,008 mg/g Maus; die sicher tödliche Dosis beträgt 0,013 mg/g Maus.

Hinsichtlich des Verlaufes der Vergiftung ist zu sagen, daß etwa zehn Minuten nach der Injektion ein Stadium der Apathie einsetzt. Die Tiere sitzen still in einer Ecke und scheinen zu schlafen. Auffälligerweise zeigen sie gleichzeitig die Schwanzreaktion nach *Straub* und *Hermann* (15); der steil stehende Schwanz legt sich dabei häufig S-förmig über den Rücken. Bald darauf bemerkt man Zuckungen, die das Tier schütteln, die Augen treten weit heraus. Nach etwa 20 Minuten treten die ersten Krampfanfälle auf, die sich rasch wiederholen. Tonische und klonische Krämpfe wechseln miteinander ab. Die Mäuse vollführen Luftsprünge und überschlagen sich nach allen Seiten. Einem der Anfälle erliegen sie dann bei geeigneter Dosis.

Toxizitätstabelle

a	b	c	d	e
0,008	12	10	83 %	25—38
0,009	9	7	77,8%	58—60
0,01	11	6	54,5%	22—56
0,012	6	2	33,3%	32—90
0,0125	6	—	—	28—72
0,013	4	—	—	25—40

a Apoatropinhydrochlor. in mg/g Maus
b Zahl der Tiere
c Zahl der überlebenden Tiere
d überlebende Tiere in %
e Eintritt des Todes nach Minuten

Die an einer 3,6 kg schweren Katze in Urethannarkose vorgenommene intravenöse Injektion von 5 mg Apoatropinhydrochlorid pro kg ergab außer vermehrter Speichelsekretion keinerlei Reaktion. Die gleichzeitige Registrierung des Blutdruckes zeigte ein rasch vorübergehendes, nicht sehr erhebliches Absinken.

Kreitmair und *Wolfes* (4) geben an, daß Apoatropin, wenn man es peroral einverleibt, wirksamer ist als bei subkutaner Injektion. Dies soll darauf beruhen, daß das Apoatropinmolekül besonders leicht durch Gewebsenzyme abgebaut wird, während es den Verdauungsfermenten gegenüber relativ widerstandsfähig sein soll.

Auf die weiße Maus trifft diese Feststellung nach unseren Beobachtungen indessen keinesfalls zu. Die subkutan sicher tödliche Dosis ist 0,013 mg pro g Maus. Bei interner Einverleibung — mit der Schlundsonde — liegt sie oberhalb von 0,25 mg/g Maus, beträgt also etwa das Zwanzigfache der subkutan tödlichen Dosis.

Kreitmair und *Wolfes* haben die Beobachtung von der größeren Wirksamkeit des Apoatropins bei peroraler Gabe nur bei Hunden gemacht, und auch nur bei zwei Tieren.

Vielleicht haben Hunde tatsächlich ein das Apoatropinmolekül besonders leicht abbauendes Gewebsenzym. Doch liegen hierfür bisher keinerlei Anhaltspunkte vor. Die Zahl der Versuche von *Kreitmair* und *Wolfes* ist jedenfalls zu klein, um sichere Schlüsse daraus ziehen zu können. Ferner scheint die Empfindlichkeit der einzelnen Hunderassen gegen Apoatropin, die verschieden sein könnte, von ihnen nicht beachtet worden zu sein. Denn während die Rassen der subkutan gespritzten Hunde angegeben werden — nämlich Schnauzer und Foxterrier, die als sehr robust und widerstandsfähig bekannt sind — fehlt bei den Hunden mit peroraler Einverleibung die Angabe der Rassen.

Es erschien uns interessant, die Giftigkeit des Apoatropins mit der des Atropins zu vergleichen.

In der Literatur finden sich nur spärliche Angaben der subkutan tödlichen Atropindosis für weiße Mäuse.

In der zusammenfassenden Darstellung von *v. Oettingen* (16) fanden wir die von *Willberg* für das Atropin festgestellten letalen Dosen.

Bei der von ihm angegebenen Menge von 8 mg Atropin sulf. pro 20 g Maus konnten wir jedoch keinerlei tödliche Wirkung an unseren Mäusen wahrnehmen.

Oelkers und *Raetz* (17) berichteten bereits im Jahre 1933, daß sie bei Dosen von 10 mg/20 g Maus innerhalb von sechs Stunden keine tödliche Wirkung sahen.

Wir entschlossen uns daher, einige Versuche über die Giftigkeit des Atropins für weiße Mäuse vorzunehmen. Verwandt wurde eine 2%ige Atropinsulfat- (Merck-) Lösung.

Es zeigte sich nun hierbei, daß das Atropin bei Mäusen sehr langsam wirkt. Die Tiere verfallen nach der subkutanen Injektion von Dosen über 10 mg/20 g Maus nach etwa 20 Minuten in tiefen Schlaf, nachdem gewöhnlich in den ersten zehn Minuten Erregungszeichen aufgetreten waren.

Bei Dosen von 20 mg/20 g Maus treten nach etwa drei Stunden gleichmäßige, den ganzen Körper der Maus leicht erschütternde Zuckungen auf, die aber bald wieder abklingen, um nach einiger Zeit in gleicher Form wieder einzusetzen.

Eine 20 g schwere Maus, die 14 mg Atropin subkutan erhalten hatte, lebte nach sieben Stunden noch, starb jedoch in der Nacht.

Eine andere 20 g schwere Maus überstand die Injektion von 16 mg Atropinsulfat und war am nächsten Tage völlig normal.

Eine weitere 20 g schwere Maus, die 20 mg erhielt, starb nach vier Stunden.

Eine vierte Maus von 20 g Gewicht erhielt 40 mg Atropinsulfat und starb bereits nach 40 Minuten.

Die Tiere sterben in einem Schlafzustand in normaler Lage auf dem Bauche ruhend.

Die tödlichen Dosen des Atropins für weiße Mäuse beginnen nach unseren Untersuchungen zwischen 12 und 14 mg/20 g Maus. Die sicher tödliche Dosis liegt erst zwischen 16 und 20 mg/20 g Maus bei subkutaner Injektion.

Zusammenfassung

Die Prüfung des Apoatropins auf mydriatische Wirkung an der Maus ergab, daß das Alkaloid bei subkutaner Injektion in höheren Dosen eine deutliche Pupillenerweiterung hervorruft.

Versuche, die pupillenerweiternde Wirkung des Apoatropins für eine biologische Auswertung zu benutzen, hatten jedoch kein befriedigendes Ergebnis. Es zeigte sich, daß gleiche Dosen bei verschiedenen Tieren häufig sehr verschieden stark die Pupille erweitern.

Toxizitätsprüfungen ergaben, daß Apoatropin im Gegensatz zu Literaturangaben bei subkutaner Injektion weitaus giftiger ist als bei peroraler Zuführung.

Vergleichende Toxizitätsprüfungen bei Atropin zeigten, daß Apoatropinhydrochlorid für Mäuse bei subkutaner Injektion etwa 60- bis 70mal giftiger ist als Atropinsulfat.

Herrn Dozent Dr. Oelkers möchte ich an dieser Stelle herzlich danken für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

LITERATUR

1. *Duensing:* Klin. Wochenschr. 1938, S. 1550—1554.
2. *Hesse:* Ann. d. Chemie, Bd. 261, S. 87 (1891).
3. *Schmidt:* Pharm. Chemie, Bd. 2, S. 1769 u. 1784.
4. *Kreitmair* und *Wolfes:* Klin. Wochenschr. 1938, S. 1547—1550.
5. *Kuhn* und *Schäfer:* M. Med. Wochenschr. 1938, S. 744, u. Dtsch. Apoth. Ztg. 1938, Nr. 27/28.
6. *Klein* und *Sonnleitner:* Oesterr. Botan. Ztschr. 78, 9 (1929).
7. *Goris* und *Larsonneau:* Bull. Scienc. Pharmac. 28, 499 (1921).
8. *Meyer-Gottlieb:* Exper. Pharm., 8. Aufl. S. 76.
9. *Kobert:* Riedels Ber. 1905 u. Lehrb. d. Intoxikationen.
10. *Lewin* und *Guillery:* Wirkungen von Arzneimitteln auf das Auge. Berlin 1905, S. 245.
11. *Sassa:* cit. aus 4.
12. *Pulewka:* Arch. f. exper. Path. 168, 307 (1932).
13. *Oelkers* und *Vincke:* Arch. f. exper. Path. 178, 439 (1935).
14. *Forst:* Arch. f. exper. Path. 189, 288 (1938).
15. *Straub* und *Herrmann:* Biochem. Zeitschr. 39, 216 (1912).
16. *v. Oettingen:* Heffters Handbuch d. exper. Pharm. Bd. 3, 10 (1937).
17. *Oelkers* und *Raetz:* Klin. Wochenschr. 1933, S. 1985.

LEBENSLAUF.

Am 16. April 1913 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Gustav Hummel in Berlin-Schöneberg geboren.

Im Februar 1932 legte ich am Städt. Wolterstorff-Gymnasium in Ballenstedt a. Harz die Reifeprüfung ab. Vom Sommersemester 1932 an hörte ich in Berlin allgemeinmedizinische Vorlesungen, bis ich mich zum Studium der Zahnheilkunde entschloß.

Im November 1935 bestand ich in Frankfurt a. Main das zahnärztliche Physikum, im April 1938 in Hamburg das zahnärztliche Staatsexamen.

Gerhard Hummel.